



REGISTRO DE LA
PROPIEDAD INDUSTRIAL
ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 009 145

⑯ Número de solicitud: 8701986

⑮ Int. Cl.⁴: C07D 471/04

A61K 31/505//(C07D 471/04

C07D 233:00//C07D 213:26)

⑫

PATENTE DE INVENCION

A6

⑯ Fecha de presentación: 07.07.87

⑬ Titular/es: Guillermo Tena Laboratorios
Morrrith, S.A.
Miguel Yuste, 45
Madrid; ES

⑭ Fecha de anuncio de la concesión: 01.09.89

⑭ Inventor/es: Monge, A. ;
Martinez Merino, V. y
Sanmartin, M. Carmen

⑮ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.09.89

⑯ Agente: Olmo del Olmo, Antonino del

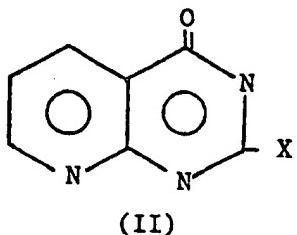
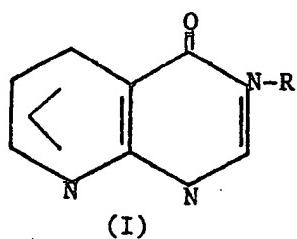
⑯ Título: Procedimiento para la obtención de 2 - amino derivados de 3,4 - dihidro - 4 oxo - pirido (2,3-d) pirimidinas.

⑯ Resumen

Procedimiento para la obtención de 2 - amino derivados de 3,4 dihidro - 4 - oxo - pirido (2,3 - d) pirimidinas de fórmula (I) donde R es hidrógeno o alquilo y X representa un grupo alquilamino, arilamino, aralquilamino o sus combinaciones o sus sales farmacéuticamente aceptables. Se obtienen haciendo reaccionar derivados de fórmula general (II) donde X es un buen grupo saliente como Br, Cl, I, F o derivados de alquistio o alcoxilo con

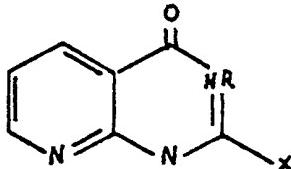
R¹
/ \
las aminas correspondientes de fórmula -N R²

donde R¹ y R² pueden ser hidrógeno, alquilo, arilo o radicales heterocílicos de 5 ó 6 átomos con O, N o S como heteroátomos. Los compuestos así obtenidos tienen aplicación como diuréticos o en el tratamiento de la hipertensión.



DESCRIPCION

La presente memoria tiene por objeto la descripción como nuevo y original de un Procedimiento para la obtención de 2 - amino derivados de 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d]pirimidinas de fórmula general:



(I)

Donde R es hidrógeno o alquilo y X representa un grupo alquilamino, arilamino, aralquilamino o sus combinaciones o sus sales farmaceúticamente aceptables.

Tiene por objeto la presente memoria la reivindicación del Privilegio de su aplicación y explotación industrial y comercial en todo el territorio español, conforme con la legislación vigente sobre la Propiedad Industrial.

Los 2 - amino derivados de 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d]pirimidina son compuestos de escasa aparición en la bibliografía química y recientemente los estudios de los autores de esta memoria han demostrado su interés y utilidad en la sanidad animal en general y en la humana en particular. A pesar de sus escasez, se encuentran antecedentes bibliográficos, como consecuencia de la importancia biológica del sistema pirido[2,3 - d]pirimidina que es incuestionable puesto que forma parte de: vitaminas, bases biológicamente activas, etc. En los últimos 20 años se ha investigado intensamente sobre este núcleo y en la actualidad se conocen múltiples derivados con actividad farmacológica.

Concretamente el sistema pirido [2,3 - d] pirimidin - 4 - ona y citando alguno de los trabajos más recientes, se han publicado derivados con actividad diurética [C. Davc y col.; Indian J. Chem. Sect. B (1982) 21B; y Chem. Abstract (1983) 98 : 72042m], antihistamínica [J. Oselaere Eur. Journal Med. Chem. (1974) 9 310,] analgésica [Hisamitsu, Pharmaceutical Co. Inc. Tokyo, Koho Jp 5903, 479 Chem. Abstract (1984) 101 : 7188], antiinflamatoria [J. Oselaere y C. Lapierre, Ann. Pharmacol. Fr. (1974) 32, 575, Chem. Abstract (1975) 83 : 9970], depresora del sistema nervioso central [Hisamitsu Pharmaceutical Co. Inc. Jpn. Tokyo, Koho Jp, 5802, 950, Chem. Abstract (1983) 98 : 215.612] o hipotensora [K.Klemm.Germ.Offen D.E. 3326118, Chem. Abstract (1984) 101 : 7184].

Desde el punto de vista de la actividad farmacológica las sustituciones en 5, 6 o 7 no son favorables. La sustitución en el anillo de piridina en el núcleo, por otros sistemas carbocíclicos heterocíclicos, tampoco son favorables. Dado que la presencia de la piridina es fundamental para la actividad, el sistema pirido - pirimidina es el adecuado. Por otro lado, las sustituciones sobre los heteroátomos, conllevan un aumento de la ac-

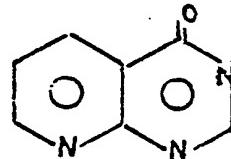
tividad farmacológica a la par de un aumento de la toxicidad.

Con los hallazgos experimentales anteriores, se llega a la conclusión de que las sustituciones en posición 2 son las más interesantes y por ello las más estudiadas. Pese a la profusión de trabajos sobre el sistema 4 - oxo - pirido[2,3 - d]pirimidina de fórmula general:

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

se conocen muy pocos derivados aminicos en la posición 2 la síntesis de derivados en posición 2 de 1 con grupos salientes tales como derivados Bromuros, Cloruros, Ioduros, Fluoruros, alquiltio, alcoxi u otros apropiados, permite la introducción de aminas selectivamente sobre la posición 2 de un núcleo. La obtención de estos amino derivados resulta de sumo interés como lo demuestra la publicación de algunos aminoalquil derivados como activos diuréticos (1).

Nuestro objetivo se ha centrado en el estudio de nuevas síntesis y derivados aminicos posición 2 del sistema 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidinas basándonos en que la sustitución de esta posición puede aumentar la actividad farmacológica sin aumento paralelo de la toxicidad. Fruto de nuestra experiencia son los productos objeto de esta memoria.

El procedimiento original y nuevo que se describe, parte desde el punto de vista químico - estructural del ácido 2 - cloronicotínico como materia prima, producto comercialmente asequible y que permite obtener los compuestos 2 - amino derivados de 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d] pirimidina de la fórmula estructural anteriormente indicada formando una unidad de procedimiento tal como se describe a continuación.

El método más común de síntesis del núcleo 3,4 - dihidro - 4 - oxopirido [2,3 - d] pirimidina se basa en la condensación del ácido 2 - aminonicotínico con diversos agentes como ureas o amidas (2). Sin embargo era nuestro interés el desarrollo de un método a partir del ácido 2 - cloronicotínico. En este sentido Zawisza ha estudiado la reacción del 2 - cloro - 3 - piridincarboxilato de etilo con diversas tioureas N - sustituidas accediendo, según el tipo de sustituyentes, a los sistemas pirido[3,2 - e] tiazina o pirido[2,3 - d] pirimida (3). Mientras que la reacción directa del ácido 2 - cloronicotínico con tiourea conlleva la sustitución del cloro por azufre de forma mayoritaria (4,5).

En un primer paso se activó el ácido 2 - cloronicotínico haciéndolo reaccionar un cloruro de tionilo para dar el cloruro de 2 - cloro - 3 - piridincarbonilo (I) (5) y por otro lado se protegió el azufre de la tiourea haciéndola reaccionar con yoduro de metilo para dar el yodohidrato de S - metilpseudoitiourea (II). La reacción de I y II conduce a diferentes productos según las condiciones empleadas. En un medio de cloroformo/piridina a temperatura ambiente se obtiene preferentemente (=70%) la 1,3 - bis (2 - cloro - 3 - piridincarbo-

nil) - S - metil, pseudotiurea (III). A partir de I, II y trietilamina en una reacción molar 1:1:1, a temperatura ambiente en cloroformo/piridina se identifica una mezcla de III (=35%) y 1 - (2 - cloro - 3 - piridincarbonil) - S - metil, pseudotiuarea IV (=35%). Sin embargo una reacción molar de I, II y trietilamina de 1:1:2 en iguales condiciones a las anteriores da preferentemente IV (=70%).

La 1 - (2 - cloro - 3 - piridincarbonil) - S - metil, pseudotiuarea IV es un buen intermedio sintético de la 2 - metiltio - 3,4 - dihidro - 4 - oxopirido [2,3 - d] pirimidina (V). La calefacción de IV en DMF a reflujo en condiciones anhidras produce, en cortos períodos de tiempos, buenos rendimientos (=87%) de V en forma de clorhidrato. El uso de otros disolventes de menor punto de ebullición como dioxano, tolueno o etanol no es recomendable por la drástica disminución de la velocidad de reacción. La presencia de agua en el medio reaccionante produce la hidrólisis del grupo metiltio en V apareciendo como producto lateral la 1,2,3,4 - tetrahidro - 2,4 - dioxopirido[2,3 - d] pirimidina (VI). Esta se obtiene selectivamente por calefacción de V con ácido clorhídrico diluido. Tanto V como VI han sido descritos con anterioridad a este trabajo, si bien son obtenidos por métodos diferentes. F. Wiedmann y col. (6) sintetizan (V) por reacción de la 2 - cloro - 3,4 dihidro - 4 - oxopirido [2,3 - d]pirimidina con metiltio, mientras que H. Iwamura y col. (7) lo hacen por metilación de la 1,2,3,4 - tetrahidro - 4 - oxo - 2 - tioxopirido [2,3 - d] pirimidina. Por otro lado el método más común de síntesis de VI se basa en la reacción del ácido 2 - aminonicotínico con urea (2).

A diferencia de IV la 1,3 - bis(2 - cloro - 3 - piridincarbonil) - S - metil, pseudotiuarea (III) no conduce por calefacción al sistema pirido [2,3 - d]pirimidina incluso después de varias horas a reflujo en DMF.

El grupo metiltio ha sido ampliamente utilizado en la química de heterocíclcos como intermedio sintético de los correspondientes amino derivados. Sin embargo la base libre de V no reacciona con aminas del tipo de la anilina o la morfolina bajo condiciones de reflujo en disolventes como cloroformo, etano, dioxano, xileno o DMF. La sustitución nucleófila del grupo metiltio en la 2 - metiltio - 3,4 - dihidro - 4 - oxopirido[2,3 - d] pirimidina (V) está favorecida en medio ácido, por lo que la introducción de aminas en la posición 2 del sistema se ha realizado por reacción de las mismas con el clorhidrato de V en lugar de con su base libre. No obstante se presenta el inconveniente de la competencia por el ácido tanto de la amina reaccionante como de la base V. El pK_m de V, determinado por UV(8), es 6.9 y no se ha observado una sustitución apreciable del grupo metiltio en la reacción del clorhidrato de V con aminas de pK_m > 6.9 en DMF a reflujo, como es el caso de la morfolina, piperidina, piperazina o dietilamina. Por el contrario se han obtenido las 2 - aminoaril - 3,4 - dihidro - 4 - oxopirido [2,3 - d] pirimidinas con rendimientos del 50 - 70% por reacción de clorhidrato de V con las correspondientes arilaminas.

El método, si bien es efectivo en la síntesis de algunas arilaminas, no es viable para arilami-

nas que pese a poseer un pK_m 6.9 sean poco nucleófilas como por ej. la p - nitroanilina.. Por ello los compuestos de este tipo no pudieron obtenerse por calefacción del clorhidrato de V con las correspondientes arilaminas. Su síntesis se llevó a cabo por reacción del clorhidrato de 2 - cloro - 3,4 - dihidro - 4 - oxopirido[2,3 - d] pirimidina con las correspondientes aminas en DMF a reflujo obteniéndose unos rendimientos del 35 - 60%

La actividad farmacológica de estos productos ha sido comprobada en ratas Wistar que se han sometido a tratamiento por vía oral. Los compuestos se ensayaron desde dosis de 50mg/kg. reduciéndose paulatinamente hasta dosis que producen una respuesta determinada. La dosis respuesta standard o dosis mg/kg para una respuesta determinada, se utiliza para comparar la actividad de los compuestos entre sí. De esta forma, estos mismos resultados pueden ser utilizados para calcular la Dosis Eficaz 50 (D.E. 50) que a su vez es un criterio de comparación de estos productos entre ellos y con patrones de actividad conocida existentes en el mercado.

Los resultados obtenidos indican una notoria actividad de nuestros productos en comparación con otros del mercado, ofreciendo a la vez otras ventajas terapéuticas.

Por otra parte, todos los productos, tras la valoración de la actividad farmacológica, son sometidos a un estudio toxicológico para la determinación de la Dosis Letal 50 (D.L. 50) y estudio de los signos y síntomas de la intoxicación, y hallazgos anatomo-patológicos en la autopsia correspondiente.

La DL 50 se calcula en las mismas especies y por la misma vía de administración que se utiliza para el cálculo de la Dosis Eficaz 50, determinada en los estudios de actividad farmacológica y así, de este modo, se determina el Índice Terapéutico (I.T.).

El objetivo de la terapéutica farmacológica es obtener el efecto terapéutico deseado sin correr el riesgo de producir un efecto perjudicial para el organismo. Esta relación de beneficios de actividad frente a los de seguridad, o índice terapéutico, se calcula para cada uno de los productos.

La representación semilogarítmica de las curvas que expresan la Dosis Letal 50 y Dosis Eficaz 50 sirve para el cálculo del margen de seguridad standard de la potencia de nuestros productos. Ambos datos, son de gran utilidad a la hora de definir el perfil farmacológico de cualquier producto con aplicación terapéutica.

Los datos toxicológicos obtenidos tras la administración de dosis agudas únicas son ampliados con los resultados hallados tras administración reiterada durante un número pequeño de días.

Los productos son administrados a ratas durante 10 días a lo largo de los cuales son observados en orden a determinar la aparición de síntomas de intoxicación, evolución de peso corporal e ingesta de alimentos. Transcurridos estos días se sacrifica a los animales realizándose las determinaciones clínicas que se han considerado oportunas y un ensayo anatomo-patológico. Con estas pruebas se puede evidenciar la presencia de toxicidad, si la hubiera, a niveles de dosificación más bajos que los utilizados en el caso de la Dosis

Letal 50, además de complementar otros aspectos del perfil toxicológico de los productos.

Se determinan además el comienzo, duración y efecto máximo de la actividad mediante curvas dosis/respuesta.

Los fármacos no desarrollan su acción instantáneamente y, esta no continua indefinidamente, cambia con el tiempo, es decir, que la magnitud del efecto no sólo depende de la dosis, sino del tiempo que la droga o fármaco está en contacto con los tejidos. Las curvas tiempo - respuesta tienen una considerable importancia en la determinación de aspectos analíticos de la acción del fármaco, así puede saberse, el tiempo de latencia transcurrido entre la administración del fármaco y la producción del efecto, el efecto máximo que se consigue con el fármaco, y la duración de la acción, que es el periodo de tiempo transcurrido entre el comienzo del efecto y su desaparición.

Para ello, se administra a un grupo de 10 animales las dosis standard establecidas, o las dosis eficaces 50 en algunos casos, y se observa la respuesta que producen a lo largo del tiempo hasta un máximo de 24 h.

La administración de nuestro producto como se ha descrito anteriormente se suele realizar por vía oral; Esto, puede hacerse en forma de:

- Comprimidos que se preparan comprimiendo a grandes presiones, la mezcla de los constituyentes formada por el principio activo, diluyentes tales como almidón, lactosa, celulosa, etc. o cualquier otra sustancia inerte, atóxica, que sea farmacéuticamente aceptable, disgregantes tales como carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, carboximetilamida, carboximetilalmidón, hidroxipropilcelulosa, o cualquier otra que sea inerte, atóxica o farmacéuticamente aceptable, aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, lactosa, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, goma tragacanto o mucílagos de goma arábiga, soluciones de gelatina, u otros compuestos inertes y atóxicos o aceptables farmacéuticamente, lubricantes tales como talco, esteárate magnésico, ácido esteárico, palmito esteárate de glicerol u otros que sean inertes y atóxicos o farmacéuticamente aceptables, absorbentes tales como almidón, lactosa, gel de sílice, fosfato de calcio, o cualquier otra sustancia inerte y atóxica que sea farmacéuticamente aceptable. Estos comprimidos podrán llevar colorantes adecuados tales como los de origen natural o sintéticos, siempre que sean farmacéuticamente aceptables.

- Granulados: Se preparan de igual forma que los comprimidos, pero sin someter la mezcla de componentes a compresión.

- Grageas: Se prepara el núcleo como un comprimido de los descritos anteriormente, pero además lleva un recubrimiento, que habitualmente se pone para mejorar la estabilidad o modificar la biodisponibilidad del principio activo, para ello se utiliza

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

soluciones de recubrimiento ya sea de jarabe simple o soluciones más complejas, tales como hidroxipropilmelcelulosa u otra sustancia inerte y atóxica u otras farmacéuticamente aceptables. También pueden añadirse plastificante tales como dietiltalato, dibutilftalato u otras sustancias inertes y atóxicas que sean farmacéuticamente aceptables. Cuando se quiere que la gragea sea gastro - resistente, se recubre con una película de acetoftalato de celulosa, u otros derivados inertes y atóxicos y farmacéuticamente aceptables.

- Cápsulas : Se prepara la mezcla de componentes igual que en el caso de los comprimidos y en lugar de someterlos a compresión, se introduce en las cápsulas duras de gelatina.

- Soluciones: Se preparan disolviendo el principio activo en un vehículo como: agua, propilenglicol, solución hidroalcohólica u otro cualquiera inerte y atóxico y farmacéuticamente aceptable. Se añaden además modificadores de la solubilidad en caso necesario como: complejantes, sustancias que alteren el pH o tensoactivos, catiónicos, aniónicos o no iónicos, edulcorantes: sacarosa, glucosa, sacarina, glicorrikinato de amonio, ciclamato, etc., aromatizantes naturales o sintéticos, colorantes naturales o sintéticos y conservadores como estéres del ácido paraoxienzoico, ácido benzólico, etc

También se puede administrar el producto por vía parenteral o rectal mediante inyectables y supositorios respectivamente.

- Inyectables : Preparados como se describe anteriormente en vehículos apropiados para uso parenteral, estériles, envasados en recipientes que conservan la esterilidad. En el caso en que la administración parenteral sea dolorosa, al preparar la solución inyectable se incorpora un anestésico local tal como: clorhidrato de procaína, clorhidrato de lidocaina, clorhidrato de dibucaina, etc.

- Supositorios: Se preparan interponiendo el principio activo en una sustancia que funda con el calor natural del cuerpo tal como: ésteres grasos (manteca de cacao, aceites de coco y palma, etc.), glicogelatina, polímeros hidrosolubles o hidrodispersables (agentes tensioactivos) o cualquier otra sustancia inerte y atóxica y farmacéuticamente aceptable.

Para facilitar la comprensión de cuanto antecede e ilustrar el procedimiento objeto de esta memoria, se describen a continuación algunos ejemplos, aunque por razón de su carácter ilustrativo, dichos ejemplos, deben ser considerados sin ningún efecto limitativo en cuanto al alcance de la protección al procedimiento que se solicita, y podrían por lo tanto introducirse aquellas variaciones de detalle que la experiencia aconseje, sin que ello menoscabe la esencia del procedimiento objeto de la invención.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler y no están corregidos. Los análisis elementales se refieren a muestras secadas a vacío (sobre pentóxido de fósforo a 3 - 4 mmHg, 2 - 3 horas a 60 - 70°C). Los espectros de ir se registraron en pastilla de KBr en un aparato Perkin - Elmer 681 y las frecuencias se han expresado en cm^{-1} . Los espectros $^1\text{H-nmr}$ se registraron en un aparato Perkin - Elmer R - 32 (90 MHz), con TMS como referencia, a concentraciones de alrededor de 0.1 g/ml, en los disolventes que se indican en cada caso y a 35°C. los desplazamientos químicos se expresan en valores δ (ppm) y las abreviaturas empleadas son las habituales en inglés.

En general, las reacciones se siguieron por chromatografía en capa fina (ccf) que se desarrollaron sobre gel de silice (DSF - 5) Camaga 0.3 mm de espesor) con benceno: dioxano: ácido acético (90:25:4 v/v) como disolvente. Las placas se revelaron bajo luz ultravioleta - $\Lambda = 254$ y 366 nm.

Ejemplo número 1

Obtención de 2 - aminoaril - 3,4 - dihidro - 4 - oxo pirido[2,3 - d] pirimidinas.

Método - A

Una disolución formada por 2 g. (8.71 mmoles) de clorhidrato de V, 17.42 mmoles de la correspondiente arilamina y 20 ml. de DMF, se mantiene a refljo durante 7 horas. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se trata con 25 ml. de agua a temperatura ambiente y se filtra. El sólido obtenido se recristaliza en el disolvente apropiado.

Método - B

Una disolución formada por 1 g. (4.57 mmoles) de 2 - cloro - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d] pirimidina 9.14 mmoles de la correspondiente arilamina y 20 ml. de DMF se mantiene a refljo durante 6 horas. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se trata con 25 ml de agua a temperatura ambiente y se filtra. El sólido obtenido se recristaliza en el disolvente apropiado.

Ejemplo número 2

Obtención de: 2 - fenilamino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d]pirimidina

A partir de 1.62 g de anilina según el método - A. Recristaliza en DMF, se obtienen 1.35 g (65%) de 2 - fenilamino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d]pirimidina mp₂250°C. ir: 3300 - 2600 (NH), 1700 (CO). $^1\text{H-nmr}$ (dmsO - d₆): 7.0 - 7.5 (m,4H), 7.6 - 7.8 (m,2H), 8.25 (dd,1H, H - 5), 8.65 (dd,1H,H - 7). Anal. % para C₁₃H₁₀N₄O calc. C:65.54, H:4.20, N:23.52. Encontrado C:65.24, H:4.37, N:23.32.

Ejemplo número 3

Obtención de: 2 - (4 - clorofenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d] pirimidina

A partir de 2.22 g de p - cloroanilina según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.42 g (60%) del producto deseado mp₂250°C. ir: 3300 - 2700 (NH), 1690 (CO). $^1\text{H - nmr}$ (TFA): 7.4 - 7.9 (m,5H), 8.7 - 9.0 (m,2H). Anal. % para C₁₃H₉N₄ClO calc. C:57.24, H:3.30, N:20.55. Encontrado C:57.32, H:3.41, N:20.73.

Ejemplo número 4

Obtención de: 2 - (3 - clorofenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d] pirimidina.

A partir de 2.22 g de m - cloroanilina según

método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.44 g (61%) del producto buscado mp₂250°C. ir: 3300 - 2700 (NH), 1700 (CO). $^1\text{H - nmr}$ (dmsO - d₆): 7.1 - 7.7 (m,4H), 8.2 (s,1H,H - 2), 8.45 (dd,1H,H - 5), 8.85 (dd,1H,H - 7). Anal. % para C₁₃H₉N₄ClO calc. C:57.24, H:3.30, N:20.55. Encontrado C:57.30, H:3.45, N:20.79.

Ejemplo número 5

Obtención de: 2 - (2 - clorofenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d] pirimidina.

A partir de 2.22 g de o - cloroanilina según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.40 g (59%) del producto mp₂250°C. ir: 3200 - 2700 (NH), 1690 (CO). $^1\text{H - nmr}$ (dmsO - d₆): 7.1 - 7.6 (m,4H), 8.2 - 8.85 (m,3H). Anal. % para C₁₃H₉N₄ClO calc. C:57.24, H:3.30, N:20.55. Encontrado C:57.42, H:3.50, N:20.70.

Ejemplo número 6

Obtención de: 2 - (4 - metoxifenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d] pirimidina.

A partir de 2.14 g de p - metoxianilina según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.51 g (65%) del producto buscado mp₂250°C. ir: 3050 - 2800 (NH), 1690 (CO). $^1\text{H - nmr}$ (dmsO - d₆): 3.75 (s,3H, OCH₃), 6.9 (d,2H), 7.1 (c,1H,H - 6), 7.35 (d,2H), 8.15 (dd,1H,H - 5), 8.4 (dd,1H,H - 7). Anal. % para C₁₄H₁₂N₄O₂ calc. C:62.68, H:4.85, N:20.89. Encontrado C:62.72, H:4.94, N:20.92.

Ejemplo número 7

Obtención de: 2 - (2 - metoxifenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d] pirimidina.

A partir de 2.14 g de o - metoxianilina según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.51 g (65%) del producto deseado mp₂250°C. ir: 3350.2900 (NH), 1670 (CO). $^1\text{H - nmr}$ (TFA): 3.95 (s,3H,OCH₃), 7.4 - 7.9 (m,4H), 8.8 - 9.1 (m,2H). Anal. % para C₁₄H₁₂N₄O₂ calc. C:62.68, H:4.85, N:20.89. Encontrado C:62.75, H:4.90, N:20.93.

Ejemplo número 8

Obtención de: 2 - (3,4 - dimetoxifenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d] pirimidina.

A partir de 2.6 g de 3,4 - dimetoxianilina según el método - A. Recristalizada en etanol/DMF, se obtienen 1.56 g (60%) del producto mp₂250°C. ir: 3200 - 2800 (NH), 1700 (CO). $^1\text{H - nmr}$ (dmsO - d₆): 3.75 (s,3H,OCH₃), 3.8 (s,3H,OCH₃), 6.9 - 7.5 (m,4H), 6.2 (dd,1H,H - 5), 8.75 (m,1H). Anal. % para C₁₅H₁₄N₄O₃ calc. C:60.46, H:4.69, N:18.79. Encontrado C:60.52, H:4.73, N:18.92.

Ejemplo número 9

Obtención de: 2 - (4 - metilfenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d] pirimidina.

A partir de 1.86 g de p - metilanilina según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.42 g (65%) del producto deseado mp₂250°C. ir: 3100 - 2800 (NH), 1700 (CO). $^1\text{H - nmr}$ (TFA): 2.35 (s,3H,CH₃), 7.2 - 7.7 (m,5H), 8.7 - 8.95 (m,2H). Anal. % para C₁₄H₁₂N₄O calc. C:66.60, H:4.76, N:22.22. Encontrado C:66.75, H:4.85, N:22.35.

Ejemplo número 10

Obtención de: 2 - (2 - metilfenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido[2,3 - d] pirimidina.

A partir de 1.86 g de o - metilanilina según el método - A. Recristaliza en DMF, se obtienen 1.42 g (65%) del producto mp₂250°C. ir:

3100 - 2600 (NH), 1700 (CO). Anal. % para C₁₄H₁₂N₄O calc. C:66.60, H:4.76, N:22.22. Encontrado C:66.85, H:4.89, N:22.42.

Ejemplo número 11

Obtención de: 2 - (2,6 - dimetilfenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina

A partir de 2.10 g de 2,6 - dimetilanilina según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.15 g (50%) de 2 - (2,6 - dimetilfenil) amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina mp_i 250°C. ir: 3100 - 2850 (NH), 1690 (CO). 1H - nmr (dmso - d₆): 2.3 (s,6H,CH₃), 7.15 - 7.6 (m,4H), 8.4 (dd,1H,H - 5), 8.6 (dd,1H,H - 7). Anal. % para C₁₅H₁₄N₄O calc. C:67.61, H:5.26, N:21.05. Encontrado C:67.62, H:5.30, N:21.22.

Ejemplo número 12

Obtención de: 2 - (4 - hidroxifenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 1.90 g de p - hidroxianilina según el método - A. Recristalizada en etanol/DMF, se obtienen 1.44 g (65%) del producto mp_i 250°C. ir: 3200 - 2800 (NH), 1700 (CO). 1H - nmr (dmso - d₆): 6.8 (d,2H), 7.15 (c,1H,h - 6), 7.45 (d,2H), 8.2 (dd,1H,H - 5), 8.55 (dd,1H,H - 7). Anal. % para C₁₃H₁₀N₄O₂ calc. C:61.41, H:3.93, N:22.04. Encontrado C:61.62, H:4.01, N:22.20.

Ejemplo número 13

Obtención de: 2 - (2 - hidroxifenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina

A partir de 1.90 g de o - hidroxianilina según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.42 g (64%) de producto final mp_i 250°C. ir: 3200 - 2800 (NH), 1700 (CO). 1H - nmr (TFA): 7.05 - 7.8 (m,5H), 8.75 (dd,1H,H - 7), 9.15 (dd,1H,H - 5). Anal. % para C₁₃H₁₀N₄O₂ calc. C:61.41, H:3.93, N:22.04. Encontrado C:61.69, H:4.10, N:22.30.

Ejemplo número 14

Obtención de: 2 - (4 - butilfenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 2.60 g de p - butylanilina según el método - A. Recristalizada en etanol/DMF, se obtienen 1.80 g (70%) del producto mp_i 250°C. ir: 3300 - 2600 (NH), 1700 (CO). 1H - nmr (TFA): 1.1 (t,3H), 1.3 - 1.9 (m,4H), 2.75 (t,2H), 7.3 - 7.95 (m,5H), 8.75 (dd,1H,H - 7), 9.1 (dd,1H, H - 5). Anal. % para C₁₇H₁₄N₄O calc. C:69.38, H:6.12, N:19.04. Encontrado C:69.41, H:6.30, N:19.11.

Ejemplo número 15

Obtención de: 2 - (4 - bromofenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 2.90 g de p - bromoanilina según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.79 g (65%) del producto mp_i 250°C. ir: 3250 - 2600 (NH), 1700 (CO). 1H - nmr (TFA): 7.5 - 7.9 (m,5H), 8.6 - 9.0 (m,2H). Anal. % para C₁₃H₈N₄BrO calc. C:49.21, H:2.84, N:17.66. Encontrado C: 49.35, H: 2.97, N:17.72.

Ejemplo número 16

Obtención de: 2 - (2 - tiazolil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 1.74 g de 2 - aminotiazol según el método - A. Recristalizada en DMF, se obtienen 1.06 g (50%) del producto. mp_i 250°C. ir: 3300 - 2800 (NH), 1700 (CO). 1H - nmr (TFA): 7.4 - 7.75 (m,3H,H - 6,h-4',H - 5'), 8.7 - 9.0 (m,2H,H - 5,H - 7). Anal. % para C₁₀H₇N₅OS calc. C:49.98, H:2.85, N:28.57. Encontrado C:49.02,

H:2.92, N:28.72.

Ejemplo número 17

Obtención de: 2 - (4 - sulfonamidafenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 1.58 g de esulfanilamida según el método - B. Recristalizada en DMF, se obtienen 0.58 g (50%) de la sustancia buscada mp_i 250°C. ir: 3300 - 2800 (NH), 1690 (CO). 1H - nmr (dmso - d₆): 7.25 (d,2H), 7.55 (c,1H,H - 6), 7.9 (d,2H), 8.45 (dd,1H,H - 5), 8.75 (dd,1H, H - 7). Anal. % para C₁₃H₁₁NN:22.08. Encontrado C:49.11, H:3.50, N:22.22.

Ejemplo número 18

Obtención de: 2 - (4 - acetamidofenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 1.37 g de 4 - aminoacetanilida según el método - B. Recristalizada en DMF, se obtienen 0.98 g (60%) del producto mp_i 250°C. ir: 3200 - 2800 (NH), 1700, 1650 (CO). 1H - nmr (TFA): 2.5 (s,3H,CH₃), 7.4 - 7.9 (m,5H), 8.65 (dd,1H,H - 7), 9.05 (dd,1H,H - 5). Anal. % para C₁₅H₁₃N₅O₂ calc. C:61.01, H:4.40, N:23.73. Encontrado C:61.30, H:4.66, N:23.39.

Ejemplo número 19

Obtención de: 2 - (4 - acetilfenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 1.23 g de 4 - aminoacetofenona según el método - B. Recristalizada en etanol/DMF, se obtienen 0.57 g (45%) del producto mp_i 250°C. ir: 3200 - 2600 (NH), 1700, 1669 (CO). 1H - nmr (TFA): 2.55 (s,3H,CH₃), 7.5 - 8.1 (m,5H), 8.7 - 9.0 (m,2H). Anal. % para C₁₅H₁₂N₄O₂ Calc. C:64.28, H:4.28, N:20.00. Encontrado C:64.32, H:4.35, N:20.21.

Ejemplo número 20

Obtención de: 2 - (2 - benzoilfenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 1.8 g de 2 - aminobenzofenona según el método - B. Recristalizada en etanol/DMF, se obtienen 0.54 g (35%) del producto mp_i 250°C. ir: 3200 - 2800 (NH), 1720, 1680 (CO). Anal. % para C₂₀H₁₄N₄O₂ calc. C:70.17, H:4.09, N:16.37. Encontrado C:70.29, H:4.20, N:16.42.

Ejemplo número 21

Obtención de: 2 - (4 - nitrofenil)amino - 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d]pirimidina.

A partir de 1.26 g de p - nitroanilina según el método - B. Recristalizada en DMF, se obtienen 0.46 g (60%) del producto mp_i 250°C. ir: 3200 - 2800 (NH), 1700 (CO). 1H - nmr (TFA): 7.7 (c,1H,H - 6), 7.9 (d,2H) 8.35 (d,2H), 8.75 (dd,1H,H - 7), 9.15 (dd,1H,H - 5). Anal. % para C₁₃H₉N₅O₃ calc. C:55.22, H:3.18, N:24.73. Encontrado C:55.30, H:3.32, N:24.80.

Ejemplo número 22

Estudio de la actividad farmacológica

A grupos de 16 ratas Wistar macho de peso 200 - 250 g. privadas de agua y comida durante 17 - 20 horas, se les suministra oralmente las dosis de sustancia a ensayar en 25ml. de solución salina isotónica por kg. de peso corporal. Los animales, después de la administración de estas dosis, se colocan en jaulas de metabolismo individuales.

Los efectos de los productos son evaluados en término de la respuesta de otro grupo que ha recibido una dosis oral de un producto patrón. Los resultados son expresados por el índice T/P

donde T es el valor obtenido con el producto ensayado y P el valor producido por el patrón.

Las dosis para una respuesta standard con $p_i = 0,05$ y con $T/P = 0,81$ para la actividad renal se obtiene por interpolación de los datos obtenidos. Los compuestos se ensayan desde dosis de 50mg/kg reduciéndose progresivamente hasta dosis que producen una respuesta $T/P = 0,3 - 0,4$. La dosis respuesta standard o dosis mg/kg. requerida para una respuesta $T/P = 0,81$ se calcula graficamente, obteniéndose como término medio para nuestros productos, valores farmacológicamente significativos.

Ejemplo número 23

Se administra el producto por vía oral a 50 ratas Wistar de 225 ± 5 g. de peso corporal, divididas en grupos de 10 ratas cada uno, en dosis variables en pequeños intervalos.

La Dosis Eficaz se calcula según el método de Litchfield y Wilcoxon (1949) mediante el cual se determina no sólo la Dosis Eficaz 50 sino también los límites máximo y mínimo permitidos entre los que oscila dicha dosis, es decir, su intervalo de confianza.

La Dosis Eficaz 50, se utiliza posteriormente

para calcular las dosis aplicables en la terapéutica humana lo cual es fundamental para conseguir el máximo beneficio sin peligro de sobredosificación con las consecuencias adversas a que esto podría conducir. Además mediante la dosis eficaz y teniendo en cuenta las características farmacocinéticas y de biodisponibilidad del producto se determina la posología en los tratamientos en terapéutica humana.

Ejemplo número 24

Se administra el producto a ratas Wistar macho de peso comprendido entre 200 y 250 g., mantenidas en ayunas durante la noche, antes de la administración oral del producto. Se utilizan dosis progresivamente crecientes en relación con la Dosis Eficaz 50 determinadas previamente.

La dosis obtenida es de 1125 mg/kg, dosis esta que no conviene superar, porque entonces se pueden observar sintomatologías adversas e incluso con bajas en las constantes vitales. Los intervalos de confianza de estas dosis se establecen de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon, el cual determina las dosis máximas y mínimas entre las que debe hallarse la dosis calculada.

25

30

35

40

45

50

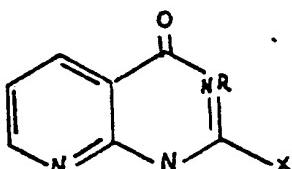
55

60

65

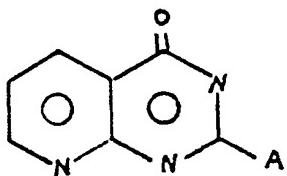
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de 2 amino derivados de 3,4 - dihidro - 4 - oxopirido [2,3 - d] pirimidinas de fórmula estructural:



(I)

donde R es hidrógeno o alquilo y X representa un grupo alquilamino, arilamino, aralquilamino o sus combinaciones o sus sales farmacéuticamente aceptables; procedimiento caracterizado porque comprende hacer reaccionar los productos de fórmula:



donde A es un buen grupo saliente tal como Br, Cl, I, F o derivados alquiltio, alcoxi. Con la correspondiente amina de fórmula NR, R₂ donde R₁ y R₂ pueden ser hidrógeno, alquilo, arilo o radicales heterocílicos de 5 o 6 miembros con O, N o S como heteroátomos, para formar los compuestos anteriormente descritos de fórmula 1 y si se desea sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un procedimiento de obtención de 2 amino derivados de 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d] pirimidinas, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a presión ambiente, a temperaturas comprendidas entre 15 y 200°C y utilizando un disolvente aprótico, preferentemente dimetilformamida.

3. Un procedimiento de obtención de 2 amino derivados de 3,4 - dihidro - 4 - oxo - pirido [2,3 - d] pirimidinas.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65